



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

REC'D - 1 MAR 2004

WIPO PCT

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200202992, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 24 de Diciembre de 2002.

Madrid, 3 de diciembre de 2003

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

CARMEN LENCE REIJA

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



P20 020 2992

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD

- ☐ ADICIÓN A LA PATENTE
☐ SOLICITUD DIVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN:
MODALIDAD

NUMERO SOLICITUD
FECHA SOLICITUD

02 DIC 24 10:14

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN

MADRID

CÓDIGO

28

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

J. URIACH & CIA S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CÓDIGO PAIS

ES

DNI/CIF

A08013336

CNAE

PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO AV. CAMI REIAL, 51-57

LOCALIDAD PALAU-SOLITA I PLEGAMANS

PROVINCIA BARCELONA

PAIS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

TELEFONO

FAX

CORREO ELECTRONICO

CÓDIGO POSTAL 08184

CÓDIGO PAIS ES

CÓDIGO NACION ES

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARIA GENERAL
REPROGRAFIA
Panamá, 1 - Madrid 28071

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAIS

ALMANSA ROSALES

CARMEN

ESPAÑOLA

ES

BARTROLI ORPI

JAVIER

ESPAÑOLA

ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(9) TÍTULO DE LA INVENCION

"NUEVOS DERIVADOS DE FOSFORAMIDA"

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAIS DE ORIGEN

CÓDIGO PAIS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES ☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ISERN JARA, JORGE, 733/1, AVDA. DIAGONAL, 463 BIS 2, BARCELONA, , 08036,

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN. Nº DE PÁGINAS: 40

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 9

☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☐ OTROS:

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

JORGE ISERN JARA

Colegiado Nº 515

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oeppm.es

www.oeppm.es

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO

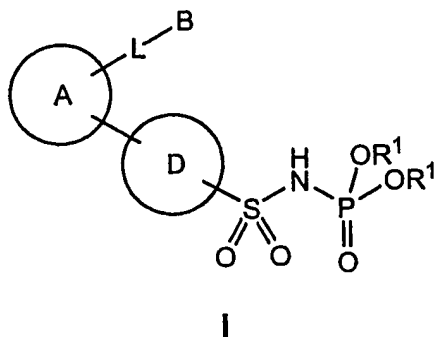


RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

"NUEVOS DERIVADOS DE FOSFORAMIDA" de fórmula I y sus sales y solvatos, en donde los significados de los distintos sustituyentes son como se ha indicado en la parte descriptiva. Dichos compuestos son útiles como antiinflamatorios y analgésicos.

GRÁFICO



SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION P20 020 2992

<p>①2 NÚMERO</p>		<p>DATOS DE PRIORIDAD</p>		<p>①2 NÚMERO DE SOLICITUD</p>	
<p>③1 NÚMERO</p>		<p>③2 FECHA</p>		<p>③3 PAÍS</p>	
<p>⑦1 SOLICITANTE (S)</p> <p>J. URIACH & CIA S.A.</p>		<p>②2 FECHA DE PRESENTACIÓN</p>		<p>⑥2 PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA</p>	
<p>DOMICLIO AV. CAMI REIAL, 51-57</p> <p>PALAU-SOLITA I PLEGAMANS</p>		<p>NACIONALIDAD ESPAÑOLA</p> <p>08184 BARCELONA ESPAÑA</p>			
<p>⑦2 INVENTOR (ES)</p> <p>CARMEN ALMANSA ROSALES, JAVIER BARTROLI ORPI,</p>					
<p>⑤1 Int. Cl.</p>		<p>I</p>			
<p>⑤4 TÍTULO DE LA INVENCION</p> <p>"NUEVOS DERIVADOS DE FOSFORAMIDA"</p>					
<p>⑤7 RESUMEN</p> <p>"NUEVOS DERIVADOS DE FOSFORAMIDA" de fórmula I y sus sales y solvatos, en donde los significados de los distintos sustituyentes son como se ha indicado en la parte descriptiva. Dichos compuestos son útiles como antiinflamatorios y analgésicos.</p>					

Nuevos derivados de fosforamida

Sector de la técnica al que se refiere la invención.

La presente invención se refiere a una serie de nuevos derivados de fosforamida, así como a un procedimiento para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso en medicina.

Estado de la técnica relativo a la invención.

En los últimos años han aparecido en el mercado nuevos fármacos antiinflamatorios, los llamados *coxibs* o inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que pretenden evitar los comúnmente descritos efectos gástricos de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Ambos tipos de fármacos actúan inhibiendo la ciclooxigenasa, que es un enzima que interviene en la cascada del ácido araquidónico, catalizando la formación de sustancias como las prostaglandinas (PGE₂, PGD₂, PGF₂), la prostaciclina (PGI₂) y el tromboxano A₂ (TXA₂), sustancias que por sus características vasoactivas e inflamatorias se hallan implicadas en numerosos procesos inflamatorios, tanto agudos como crónicos.

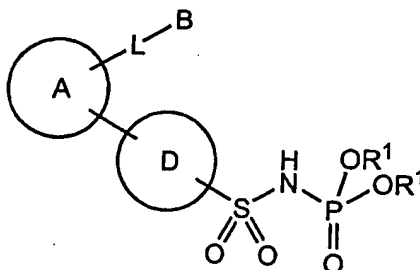
La gran diferencia entre ambos tipos de fármacos radica en la isoforma de la ciclooxigenasa sobre la cual actúan. A principios de los años 90 fueron descritas dos isoformas de la ciclooxigenasa, la COX-1 y la COX-2. La COX-1 es la forma constitutiva, presente en gran número de tejidos, pero preferentemente en el estómago, riñón y plaquetas. Su inhibición es responsable de los efectos gástricos, renales y antiagregantes de los AINEs, puesto que supone una reducción de los niveles de prostaglandinas, que a nivel gástrico desempeñan una importante función protectora de la mucosa. Por otra parte, la COX-2 es una forma inducible que se expresa como consecuencia de un estímulo inflamatorio o mitógeno en una gran variedad de tejidos como macrófagos, condrocitos, fibroblastos y células endoteliales. Su inhibición selectiva, mecanismo en el que se basan los *coxibs*, presupone pues una mejor tolerabilidad gástrica de estos fármacos.

Asimismo, la inhibición de la COX-2 ha demostrado ser un mecanismo eficaz para el tratamiento del dolor, especialmente para el tratamiento del dolor severo y moderado derivado por ejemplo de traumatismos, enfermedades agudas

En el tratamiento del dolor severo y moderado, especialmente a nivel hospitalario, se prefiere el empleo de formulaciones parenterales para tener un efecto más rápido del fármaco. A pesar de que un control inadecuado del dolor postoperatorio puede conducir a graves complicaciones, largos períodos de permanencia en el hospital, recuperaciones más lentas y a un incremento en el uso de medicaciones, su tratamiento no se halla actualmente resuelto de forma satisfactoria. Así, el uso de los fármacos actualmente disponibles para esta indicación se ve restringido por los efectos secundarios a los que van asociados: no sólo los AINEs convencionales se relacionan con los efectos gástricos y antiagregantes anteriormente mencionados, sino que además los opioides, aún más efectivos en el tratamiento del dolor, se relacionan con efectos sedantes, estreñimiento y depresión respiratoria. Igualmente, la gran mayoría de los *coxibs* que actualmente se hallan en el mercado o en desarrollo presentan valores de solubilidad en agua que no favorecen de ningún modo el desarrollo de formulaciones inyectables. Así, pues, la disponibilidad actual de formulaciones inyectables para el tratamiento del dolor es limitada. Se plantea por tanto el problema de encontrar nuevos compuestos con actividad antiinflamatoria y analgésica que puedan ser administrados por vía parenteral.

Explicación de la invención.

Un aspecto de la presente invención son los nuevos compuestos de fórmula general I



donde:

25 cada R¹ representa independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, heteroarilo o fenilC₁₋₃ alquilo, donde todos los anillos de fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi, o bien los dos sustituyentes R¹ pueden estar unidos

completando un anillo de 5 o 6 miembros saturado o parcialmente insaturado, que puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de benceno;

A representa un anillo de 5 o 6 miembros insaturado o parcialmente insaturado que puede contener opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde los dos sustituyentes L y D están situados sobre átomos adyacentes del anillo A, y donde A puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R²;

L representa un enlace sencillo, -O-, -S- ó -NR³-;

B representa C₁₋₆ alquilo o bien un anillo seleccionado de entre fenilo, heteroarilo y C₃₋₇ cicloalquilo, donde dichos anillos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes R⁴;

D representa fenilo o piridina opcionalmente sustituidos por uno o más halógenos;

los grupos A y -SO₂NHP(O)(OR¹)₂ se hallan situados sobre el anillo D en disposición *para* el uno respecto al otro;

cada R² representa independientemente halógeno, ciano, nitro, carboxi, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, C₁₋₄ haloalquilo, hidroxilo, C₁₋₄ hidroxialquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ alquiltio, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₁₋₄ dialquilamino, formilo, C₁₋₄ alquilcarbonilo, C₁₋₄ alcoxycarbonilo, C₁₋₄ haloalcoxycarbonilo, C₁₋₄ alcoxiC₁₋₃ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboniloxiC₁₋₃ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilC₁₋₄ alcoxiC₁₋₃ alquilo o C₃₋₇ cicloalcoxiC₁₋₃ alquilo, o bien 2 sustituyentes R² sobre el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo oxo;

R³ representa hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

cada R⁴ representa independientemente halógeno, ciano, nitro, carboxi, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, hidroxilo, C₁₋₄ hidroxialquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ alquiltio, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₁₋₄ dialquilamino, formilo, C₁₋₄ alquilcarbonilo, C₁₋₄ alcoxycarbonilo o C₁₋₄ haloalcoxycarbonilo, o bien 2 sustituyentes R⁴ sobre el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo oxo, y adicionalmente uno de los sustituyentes R⁴ puede representar un anillo de 5 o 6 miembros, saturado, insaturado o parcialmente insaturado que puede contener opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S y que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R⁵;

cada R⁵ representa independientemente halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, amino, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₄ alquilcarbonilo, o bien 2

sustituyentes R⁵ sobre el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo oxo;

heteroarilo en las definiciones anteriores representa piridina, pirazina, pirimidina o piridazina.

5 Los compuestos de fórmula I son inhibidores de la COX-2 con buena actividad antiinflamatoria y analgésica y además son adecuados para ser administrados por vía parenteral.

Se incluyen también en la presente invención las sales de los compuestos de la invención así como sus solvatos.

10 Algunos compuestos de fórmula I pueden poseer centros quirales, los cuales pueden dar lugar a diversos estereoisómeros. Son objeto de la presente invención cada uno de los estereoisómeros individuales así como sus mezclas. Asimismo, algunos de los compuestos de la presente invención pueden presentar isomería cis/trans. Son objeto de la presente invención cada uno de los isómeros
15 geométricos así como sus mezclas.

Otro aspecto de la presente invención son las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la ciclooxygenasa, especialmente la ciclooxygenasa-2.

25 Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de la inflamación, dolor y/o fiebre.

30 Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología seleccionada del grupo formado por el dolor derivado de intervenciones quirúrgicas y extracciones dentales; dolores lumbares y cervicales; dolor de cabeza; dolor de muelas; dolor asociado a cáncer; neuralgia; artritis, incluyendo

artritis reumatoidea y artritis juvenil; enfermedades degenerativas de las articulaciones, incluyendo osteoartritis; gota y espondilitis anquilosante; tendinitis; dolor y/o inflamación asociado a traumatismos tales como esguinces, torceduras y otras lesiones similares, como las producidas durante la práctica deportiva; 5 sinovitis; miositis; dismenorrea; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades inflamatorias oculares, incluyendo conjuntivitis y endoftalmitis; transplantes de córnea; enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo psoriasis, quemaduras, eczema y dermatitis; procesos de inflamación sistémica, incluyendo sepsis y pancreatitis; bursitis; lupus eritematoso; resfriado común; fiebre reumática; y 10 síntomas asociados a la gripe u otras infecciones víricas.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para inhibir la contracción de la musculatura lisa inducida por prostanoides.

15 Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para la prevención del parto prematuro o el tratamiento o prevención del asma y bronquitis.

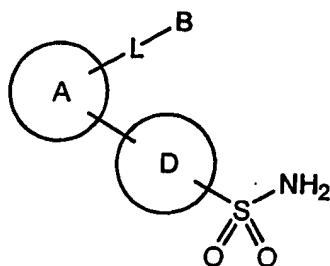
Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de 20 fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de la poliposis adenomatosa familiar.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de 25 fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención del cáncer, preferiblemente de cánceres gastrointestinales, y más preferiblemente del cáncer de colon.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de 30 fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de infartos cerebrales, epilepsia, diabetes de tipo I y de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la demencia.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I, caracterizado porque comprende:

(a) cuando en un compuesto de fórmula I cada R^1 es distinto de hidrógeno, hacer reaccionar una sulfonamida de fórmula II



II

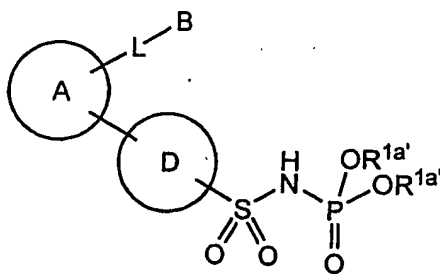
5 donde A, L, B y D tienen el significado anteriormente descrito, con un diéster de un ácido fosfórico de fórmula III



III

10 donde X representa H o Cl y donde cada R^{1a} representa independientemente cualquiera de los significados anteriormente descritos para R^1 excepto hidrógeno, en presencia de una base, o alternatively, hacer reaccionar una sulfonamida de fórmula II en la cual el grupo $-SO_2NH_2$ se halla en forma aniónica con un diéster de un ácido fosfórico de fórmula III;

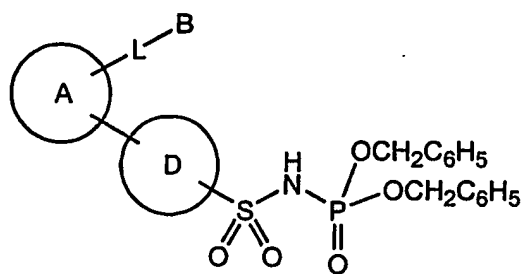
(b) cuando en un compuesto de fórmula I cada R^1 representa hidrógeno, tratar un compuesto de fórmula Ia'



Ia'

15

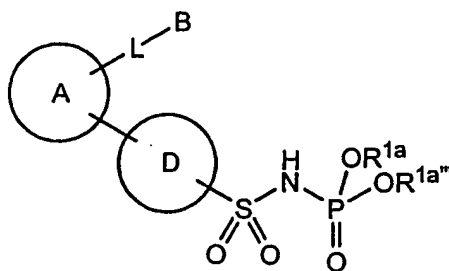
donde A, L, B y D tienen el significado anteriormente descrito y donde $R^{1a'}$ representa cualquier significado anteriormente descrito para R^1 excepto hidrógeno y bencilo, con un reactivo adecuado para la hidrólisis de fosfodiésteres; o alternatively, hidrogenar un compuesto de fórmula Ia''



Ia''

donde A, L, B y D tienen el significado anteriormente descrito;

(c) cuando en un compuesto de fórmula I uno de los sustituyentes R¹ representa hidrógeno y el otro es distinto de hidrógeno, tratar un compuesto de fórmula Ia'''



Ia'''

donde A, L, B, D y R^{1a} tienen el significado anteriormente descrito y donde R^{1a'''} representa C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo o fenilC₁₋₃ alquilo donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi, con un reactivo adecuado para la monodesalquilación de fosfodiésteres;

(d) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y

(e) si se desea, después de las etapas anteriores, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con una base o con un ácido para dar la correspondiente sal.

En las definiciones anteriores, el término C₁₋₃, C₁₋₄ o C₁₋₆ alquilo, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 3, de 1 a 4 o de 1 a 6 átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos incluyen entre otros los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo.

Un grupo C₂₋₄ alqueno significa una cadena alquílica lineal o ramificada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, y que además contiene uno o más dobles enlaces. Ejemplos incluyen entre otros los grupos etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y 1,3-butadienilo.

Un grupo C_{2-4} alquinilo significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, y que además contiene uno o más triples enlaces. Ejemplos incluyen entre otros los grupos etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

5 Un radical halógeno o su abreviatura halo significa fluoro, cloro, bromo o iodo.

10 Un grupo C_{1-4} o C_{1-6} haloalquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C_{1-4} o C_{1-6} alquilo respectivamente por uno o más átomos de halógeno (es decir fluoro, cloro, bromo o iodo), que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen entre otros los grupos trifluorometilo, fluorometilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-iodoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-fluorobutilo, nonafluorobutilo, 5-fluoropentilo y 6-fluorohexilo.

15 Un grupo C_{1-4} hidroxialquilo significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C_{1-4} alquilo por uno o más grupos hidroxilo. Ejemplos incluyen entre otros hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y 4-hidroxibutilo.

20 Un grupo fenil C_{1-3} alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo C_{1-3} alquilo por un grupo fenilo (donde dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido según se ha descrito anteriormente en la definición de R^1). Ejemplos incluyen entre otros los grupos bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo y 3-fenilpropilo, y los correspondientes grupos con el anillo de fenilo sustituido.

25 Un grupo C_{1-4} alcoxi significa un grupo resultante de la unión de un grupo C_{1-4} alquilo a un átomo de oxígeno tipo éter. Ejemplos de los mismos son los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi.

30 Un grupo C_{1-4} alcoxi C_{1-3} alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo C_{1-3} alquilo por un grupo C_{1-4} alcoxi como los definidos anteriormente. Ejemplos incluyen entre otros metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, 2-(metoxi)etilo, 2-(etoxi)etilo y 3-(metoxi)propilo.

Un grupo C_{1-4} haloalcoxi significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C_{1-4} alcoxi por uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen entre otros trifluorometoxi, fluorometoxi, 1-cloroetoxi, 2-cloroetoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-iodoetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 3-fluoropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,2,3,3-tetrafluoropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 4-fluorobutoxi y nonafluorobutoxi.

Un grupo C_{1-4} alquilamino o C_{1-4} dialquilamino representa un grupo resultante de la sustitución de uno o dos átomos de hidrógeno respectivamente de un grupo amino por uno o dos grupos C_{1-4} alquilo, que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen entre otros metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, etilmetilamino, propilamino, dipropilamino, isopropilamino, diisopropilamino y butilamino.

Un grupo C_{1-4} alquilcarbonilo significa un grupo resultante de la unión de un grupo C_{1-4} alquilo a un grupo carbonilo. Ejemplos de los mismos incluyen entre otros los grupos metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, *sec*-butilcarbonilo y *tert*-butilcarbonilo.

Un grupo C_{1-4} alcoxicarbonilo significa un grupo resultante de la unión de un grupo C_{1-4} alcoxi a un grupo carbonilo. Ejemplos de los mismos incluyen entre otros los grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *sec*-butoxicarbonilo y *tert*-butoxicarbonilo.

Un grupo C_{1-4} haloalcoxycarbonilo significa un grupo resultante de la unión de un grupo C_{1-4} haloalcoxi a un grupo carbonilo. Ejemplos incluyen entre otros trifluorometoxicarbonilo, fluorometoxicarbonilo, 1-cloroetoxicarbonilo, 2-cloroetoxicarbonilo, 1-fluoroetoxicarbonilo, 2-fluoroetoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo, 2-iodoetoxicarbonilo, 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilo, pentafluoroetoxicarbonilo, 3-fluoropropoxicarbonilo, 3-cloropropoxicarbonilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropoxicarbonilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxicarbonilo, heptafluoropropoxicarbonilo, 4-fluorobutoxicarbonilo y nonafluorobutoxicarbonilo.

Un grupo C_{1-4} alquilcarboniloxi (es decir, un grupo C_{1-4} alquilCOO-) significa un grupo resultante de la unión de un grupo C_{1-4} alquilcarbonilo como los definidos anteriormente a un átomo de oxígeno. Ejemplos de los mismos incluyen entre otros los grupos metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, propilcarboniloxi,

isopropilcarboniloxi, butilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, *sec*-butilcarboniloxi y *tert*-butilcarboniloxi.

Un grupo C_{1-4} alquilcarboniloxi C_{1-3} alquilo significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo C_{1-3} alquilo por un grupo C_{1-4} alquilcarboniloxi como los definidos anteriormente. Ejemplos incluyen entre otros los grupos metilcarboniloximetilo, etilcarboniloximetilo, propilcarboniloximetilo, isopropilcarboniloximetilo, butilcarboniloximetilo, isobutilcarboniloximetilo, *sec*-butilcarboniloximetilo, *tert*-butilcarboniloximetilo, 2-(metilcarboniloxi)etilo y 3-(metilcarboniloxi)propilo.

Un grupo C_{1-4} alquiltio significa un grupo resultante de la unión de un grupo C_{1-4} alquilo a un átomo de azufre tipo tioéter. Ejemplos de los mismos incluyen entre otros los grupos metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, *sec*-butiltio y *tert*-butiltio.

El término C_{3-7} cicloalquilo, como grupo o como parte de un grupo, representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Un grupo C_{3-7} cicloalcoxi representa un grupo resultante de la unión de un grupo C_{3-7} cicloalquilo como los definidos anteriormente a un átomo de oxígeno tipo éter. Ejemplos de los mismos incluyen los grupos ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi.

Un grupo C_{3-7} cicloalcoxi C_{1-3} alquilo representa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo C_{1-3} alquilo por un grupo C_{3-7} cicloalcoxi como los definidos anteriormente. Ejemplos de los mismos incluyen entre otros los grupos ciclopropoximetilo, ciclobutoximetilo, ciclopentoximetilo, ciclohexiloximetilo, cicloheptiloximetilo, 2-(ciclopropoxi)etilo y 3-(ciclopropoxi)propilo.

Un grupo C_{3-7} cicloalquil C_{1-4} alcoxi C_{1-3} alquilo representa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo C_{1-4} alcoxi perteneciente a un grupo C_{1-4} alcoxi C_{1-3} alquilo, por un grupo C_{3-7} cicloalquilo como los definidos anteriormente. Ejemplos incluyen entre otros los grupos ciclopropilmetoximetilo y ciclobutilmetoximetilo.

El término anillo insaturado se refiere a un anillo que posee en su estructura el mayor número de dobles enlaces posible.

El término anillo parcialmente insaturado se refiere a un anillo que sin poseer en su estructura el mayor número de dobles enlaces posible, posee como

mínimo un doble enlace.

El término oxo significa un grupo carbonilo.

En los compuestos de fórmula I, R^1 representa independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, fenilo, heteroarilo o fenil C_{1-3} alquilo, donde los anillos de fenilo (tanto en el grupo fenilo como en el grupo fenil C_{1-3} alquilo) y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos halógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi. Adicionalmente, los dos sustituyentes R^1 pueden estar unidos completando un anillo de 5 o 6 miembros saturado o parcialmente insaturado. Dicho anillo no puede contener en su estructura más heteroátomos que el átomo de P y los dos átomos de O unidos a R^1 que se muestran en la fórmula I, y puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de benceno a través de cualquier enlace carbono-carbono disponible de su estructura. Ejemplos de dicho anillo incluyen, entre otros, el [1,3,2]dioxafosfolano, el [1,3,2]dioxafosfinano y el benzo[1,3,2]dioxafosfol. De todos los significados para R^1 , son preferidos los grupos hidrógeno, C_{1-6} alquilo y fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi.

En los compuestos de la presente invención el ciclo A representa un anillo de 5 o 6 miembros insaturado o parcialmente insaturado que puede ser carbocíclico o heterocíclico, en cuyo caso puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S. Los dos sustituyentes L y D están situados sobre átomos adyacentes del anillo A. Este anillo A puede estar sustituido únicamente por L y D, o bien puede poseer adicionalmente uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, más preferiblemente de uno a dos, sustituyentes R^2 definidos anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes y que pueden estar situados en cualquier posición disponible del anillo A, esto es, tanto sobre un átomo de carbono como sobre un átomo de nitrógeno disponible en el caso de anillos heterocíclicos. Ejemplos preferidos de anillos A incluyen el imidazol, el pirazol, el isoxazol, el oxazol, el tiazol, el 2,5-dihidrofurano, el tiofeno, la piridina, el 4H-pirano, el ciclopenteno, el 2,3-dihidrooxazol y el 4,5-dihidropirazol, de los cuales el imidazol, el pirazol, el isoxazol, el oxazol, el 2,5-dihidrofurano y el 4H-pirano son más preferidos, el imidazol, el pirazol, el isoxazol y el oxazol son aún más preferidos y el imidazol es especialmente preferido. Aunque dichos anillos A pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes R^2 según se han definido anteriormente, ejemplos de sustituyentes R^2 preferidos incluyen

halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo y oxo. Como ejemplos preferidos de anillos A sustituidos por algún sustituyente R² se puede citar el 4-cloroimidazol, el 3-trifluorometilpirazol, el 3-difluorometilpirazol, el 5-metilisoxazol, el 2-metiloxazol, el 2-metiltiazol, la 3H-2-oxazolona, la 5H-2-furanona, el 2-bromotiofeno, la 3-cloropiridina, la 4H-4-piranona y la 4H-3-metil-4-piranona, de los cuales son más preferidos el 4-cloroimidazol, el 3-trifluorometilpirazol, el 5-metilisoxazol y el 2-metiloxazol, y es especialmente preferido el 4-cloroimidazol.

L puede representar un enlace sencillo, -O-, -S- ó -NR³-, pero preferiblemente representa un enlace sencillo o -O-, y más preferiblemente representa un enlace sencillo.

En los compuestos de la presente invención, B puede representar C₁₋₆ alquilo o bien un anillo seleccionado de entre fenilo, heteroarilo y C₃₋₇ cicloalquilo. Cuando B representa fenilo, heteroarilo o C₃₋₇ cicloalquilo, éstos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más, preferiblemente de uno a tres, sustituyentes R⁴ definidos anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes y que pueden estar situados en cualquier posición disponible del anillo B. Cuando L representa un enlace sencillo, son preferidos como grupo B el fenilo, heteroarilo y C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituidos por de uno a tres sustituyentes R⁴, siendo más preferidos los grupos fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres grupos R⁴ y ciclohexilo, de los cuales el fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres grupos R⁴ es el más preferido. Cuando L representa -O-, son grupos B preferidos C₁₋₆ alquilo o bien fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres sustituyentes R⁴, siendo más preferido que B represente fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres sustituyentes R⁴ o bien isopropilo.

Según se ha definido anteriormente, R⁴ puede representar halógeno, ciano, nitro, carboxi, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, hidroxilo, C₁₋₄ hidroxialquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₄ alquiltio, amino, C₁₋₄ alquilamino, C₁₋₄ dialquilamino, formilo, C₁₋₄ alquilcarbonilo, C₁₋₄ alcóxicarbonilo, C₁₋₄ haloalcoxycarbonilo o bien 2 sustituyentes R⁴ sobre el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un sustituyente oxo. Adicionalmente, uno de los sustituyentes R⁴ puede representar un anillo de 5 o 6 miembros, saturado, insaturado o parcialmente insaturado que puede ser carbocíclico o heterocíclico, en cuyo caso puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S. A su vez, este anillo R⁴ puede estar opcionalmente sustituido por uno o más, preferiblemente de uno a tres,

sustituyentes R^5 definidos anteriormente, que pueden ser iguales o diferentes y que pueden estar situados en cualquier posición disponible del anillo, tanto sobre un átomo de carbono como sobre un átomo de nitrógeno en el caso de anillos heterocíclicos. Ejemplos de anillos R^4 incluyen entre otros el benceno, la piridina, la piperidina, la pirrolidina, la pirrolina, la oxazolidina, el pirrol y el imidazol, de entre los cuales la pirrolidina es un grupo preferido. De todos los significados posibles para R^4 , son preferidos los grupos halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} haloalquilo.

En los compuestos de la presente invención D representa fenilo o piridina, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más, preferiblemente uno, átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes y pueden estar en cualquier posición disponible del anillo D. Los grupos A y $-SO_2NHP(O)(OR^1)_2$ están situados siempre sobre el anillo D en disposición *para* el uno respecto del otro. El átomo de flúor es el halógeno preferido como sustituyente del anillo D. Preferiblemente D representa fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de flúor o bien D es piridina, más preferiblemente D es fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de flúor y de forma especialmente preferida D es fenilo.

Aunque la presente invención incluye todos los compuestos arriba mencionados, son preferidos aquellos compuestos de fórmula I donde A representa imidazol, pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol, 2,5-dihidrofurano, tiofeno, piridina, 4*H*-pirano, ciclopenteno, 2,3-dihidrooxazol o 4,5-dihidropirazol, que pueden estar opcionalmente sustituidos por de uno a cuatro sustituyentes R^2 , así como sus sales y solvatos.

Otra clase preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I donde:

A representa imidazol, pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol, 2,5-dihidrofurano, tiofeno, piridina, 4*H*-pirano, ciclopenteno, 2,3-dihidrooxazol o 4,5-dihidropirazol, que pueden estar opcionalmente sustituidos por de uno a cuatro sustituyentes R^2 ; y

D representa fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de flúor; y sus sales y solvatos.

Otra clase preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I donde:

A representa imidazol, pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol, 2,5-dihidrofurano,

tiofeno, piridina, 4*H*-pirano, ciclopenteno, 2,3-dihidrooxazol o 4,5-dihidropirazol, que pueden estar opcionalmente sustituidos por de uno a cuatro sustituyentes R^2 ;

D representa fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de flúor;

L representa un enlace sencillo; y

- 5 B representa fenilo, heteroarilo o C_{3-7} cicloalquilo que pueden estar opcionalmente sustituidos por de uno a tres grupos R^4 ; y sus sales y solvatos.

Otra clase preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I donde:

- 10 A representa imidazol, pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol, 2,5-dihidrofurano, tiofeno, piridina, 4*H*-pirano, ciclopenteno, 2,3-dihidrooxazol o 4,5-dihidropirazol, que pueden estar opcionalmente sustituidos por de uno a cuatro sustituyentes R^2 ;

cada R^2 representa independientemente halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo o bien dos sustituyentes R^2 sobre el mismo átomo de carbono pueden

- 15 formar un grupo oxo;

D representa fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de flúor;

L representa un enlace sencillo; y

B representa fenilo, heteroarilo o C_{3-7} cicloalquilo que pueden estar opcionalmente sustituidos por de uno a tres grupos R^4 ;

- 20 y sus sales y solvatos.

Otra clase preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I donde:

- 25 A representa imidazol, pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol, 2,5-dihidrofurano, tiofeno, piridina, 4*H*-pirano, ciclopenteno, 2,3-dihidrooxazol o 4,5-dihidropirazol, que pueden estar opcionalmente sustituidos por de uno a cuatro sustituyentes R^2 ;

cada R^2 representa independientemente halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo o bien dos sustituyentes R^2 sobre el mismo átomo de carbono pueden formar un grupo oxo;

D representa fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de flúor;

- 30 L representa un enlace sencillo; y

B representa fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres grupos R^4 o bien B representa ciclohexilo;

y sus sales y solvatos.

Otra clase preferida de compuestos de la presente invención son aquellos

compuestos de fórmula I donde:

A representa imidazol, pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol, 2,5-dihidrofurano, tiofeno, piridina, 4*H*-pirano, ciclopenteno, 2,3-dihidrooxazol o 4,5-dihidropirazol, que pueden estar opcionalmente sustituidos por de uno a cuatro sustituyentes R²;

5 cada R² representa independientemente halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo o bien dos sustituyentes R² sobre el mismo átomo de carbono pueden formar un grupo oxo;

D representa fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de flúor;

L representa un enlace sencillo;

10 B representa fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres grupos R⁴ o bien B representa ciclohexilo; y

cada R⁴ representa independientemente halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₄ haloalquilo;

y sus sales y solvatos.

15 Otra clase preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I donde:

A representa imidazol, pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol, 2,5-dihidrofurano, tiofeno, piridina, 4*H*-pirano, ciclopenteno, 2,3-dihidrooxazol o 4,5-dihidropirazol, que pueden estar opcionalmente sustituidos por de uno a cuatro sustituyentes R²;

20 D representa fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de flúor;

L representa -O- ; y

B representa C₁₋₆ alquilo o bien fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres sustituyentes R⁴;

y sus sales y solvatos.

25 Otra clase preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I donde:

A representa 4*H*-4-piranona opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes R²;

D representa fenilo;

30 L representa -O- ;

B representa fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres sustituyentes R⁴; y

cada R⁴ representa independientemente halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₄ haloalquilo;

y sus sales y solvatos.

Otra clase preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I donde:

A representa 5H-2-furanona opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes R²;

D representa fenilo;

L representa -O- ; y

B representa isopropilo;

y sus sales y solvatos.

Una clase más preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula I donde:

A representa imidazol, pirazol, isoxazol o oxazol, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes R²;

cada R² representa independientemente halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ haloalquilo;

D representa fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de flúor;

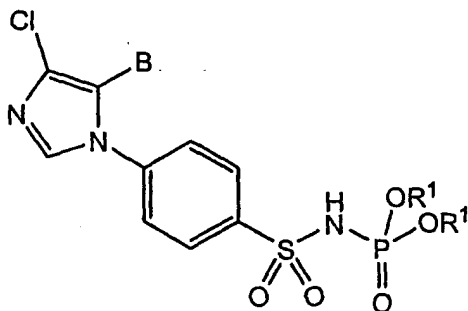
L representa un enlace sencillo;

B representa fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres grupos R⁴ o bien B representa ciclohexilo; y

cada R⁴ representa independientemente halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₄ haloalquilo;

y sus sales y solvatos.

Una clase aún más preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula Id:



Id

donde:

B representa fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres grupos R⁴; y cada R⁴ representa independientemente halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi

o C₁₋₄ haloalquilo;
y sus sales y solvatos.

Una clase aún más preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula Id donde:

5 B representa fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres grupos R⁴;
cada R⁴ representa independientemente halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi
o C₁₋₄ haloalquilo; y

cada R¹ representa independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo o fenilo
opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄
10 alcoxi;
y sus sales y solvatos.

Una clase especialmente preferida de compuestos de la presente invención son aquellos compuestos de fórmula Id donde:

B representa 3-fluoro-4-metoxifenilo; y
15 cada R¹ representa independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo o fenilo
opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄
alcoxi;
y sus sales y solvatos.

En una realización especialmente preferida de la invención, el compuesto
20 de fórmula I es el ácido N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-
il]fenilsulfonil]fosforamídico y sus sales y solvatos.

En las anteriores definiciones de realizaciones preferidas de la invención,
cuando no se indica el significado de un determinado sustituyente ello significa
que dicho sustituyente posee el significado definido para el mismo en relación a
25 la fórmula I.

Los compuestos de la presente invención contienen uno o más protones
ácidos y en algunos casos pueden contener uno o más nitrógenos básicos y por
tanto pueden formar sales con bases y ácidos orgánicos e inorgánicos, que
forman también parte de la presente invención. No hay limitación en la naturaleza
30 de dichas sales, en el supuesto de que cuando se usen con fines terapéuticos
sean farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales
con cationes inorgánicos como sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, aluminio,
zinc, etc; sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables como
amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, lisina, arginina, N-metilglucamina,

procaína y similares; sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; y sales con ácidos orgánicos, como ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido acético ó ácido maleico, entre otros. Las sales se pueden preparar mediante métodos convencionales, por ejemplo a partir de un compuesto de fórmula I, por tratamiento con una cantidad suficiente de la base o del ácido deseados para dar la sal de una forma convencional, o bien a partir de una sal ya obtenida de un compuesto de fórmula I, por intercambio de iones, mediante una resina de intercambio iónico. Los compuestos de fórmula I y sus sales difieren en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad, pero son equivalentes a efectos de la invención.

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en forma solvatada, incluyendo formas hidratadas. En general las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables como el agua, etanol y similares, son equivalentes a la forma no solvatada a efectos de la invención.

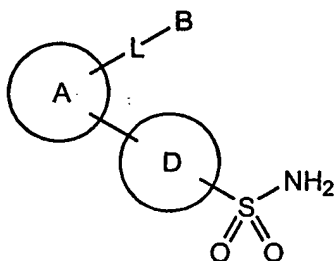
Algunos compuestos de la presente invención podrían existir en forma de varios diastereoisómeros y/o varios isómeros ópticos. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales como la cromatografía o la cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden ser resueltos mediante el uso de técnicas convencionales de resolución óptica, para dar los isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede realizarse sobre los intermedios de síntesis que sean quirales o bien sobre los productos de fórmula general I. Los isómeros ópticamente puros también pueden ser obtenidos individualmente empleando síntesis enantioespecíficas. La presente invención cubre tanto los isómeros individuales como las mezclas (por ejemplo mezclas racémicas), tanto si se obtienen por síntesis como mezclándolos físicamente.

Asimismo, algunos de los compuestos de la presente invención pueden presentar isomería cis/trans. La presente invención incluye cada uno de los isómeros geométricos así como sus mezclas.

Es también un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I. Como será evidente para un experto en la materia, el método preciso utilizado para la preparación de un compuesto dado puede variar en función de su estructura

química. Asimismo, en alguno de los procedimientos que se detallan a continuación puede ser necesario o conveniente proteger los grupos reactivos o lábiles mediante grupos protectores convencionales. Tanto la naturaleza de dichos grupos protectores como los procedimientos para su introducción y eliminación son bien conocidos y forman parte del estado de la técnica (véase por ejemplo Greene T.W., y Wuts P.G.M, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999). Siempre que esté presente algún grupo protector, será necesaria una posterior etapa de desprotección, que se realiza en las condiciones habituales en síntesis orgánica, como las descritas en la referencia arriba mencionada.

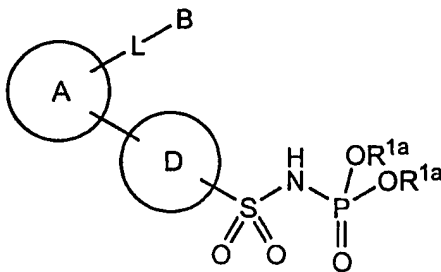
Los compuestos de la presente invención se obtienen en general a partir de una sulfonamida de fórmula II,



II

donde A, L, B y D tienen el significado anteriormente descrito. Dicha sulfonamida se transforma en el compuesto deseado de fórmula I mediante procesos químicos que en general se llevan a cabo en una, dos o tres etapas según corresponda.

Así, los compuestos de fórmula I donde cada R¹ es distinto de hidrógeno (es decir, compuestos de fórmula Ia)



Ia

donde A, L, B y D tienen el significado anteriormente descrito y donde cada R^{1a} representa independientemente cualquiera de los significados anteriormente

descritos para R^1 excepto hidrógeno, se pueden obtener por condensación de una sulfonamida de fórmula II con un diéster de un ácido fosfórico de fórmula III



III

5

10

donde X representa H o cloro y R^{1a} tiene el significado anteriormente descrito, en presencia de una base como el NaOH o el KOH y en el seno de un disolvente adecuado como un disolvente polar, por ejemplo el tetrahidrofurano, el dimetoxietano o el acetonitrilo cuando X representa Cl, o bien en el seno de un disolvente halogenado tal como el tetracloruro de carbono o el cloroformo cuando X representa hidrógeno. La reacción se lleva a cabo entre 0 °C y la temperatura de reflujo, llévandose a cabo preferiblemente entre 0 °C y temperatura ambiente cuando X representa hidrógeno.

15

20

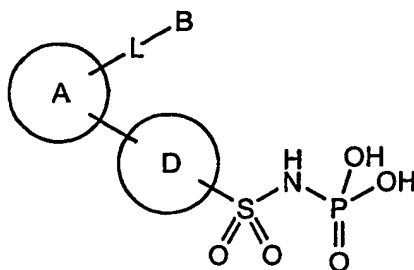
Alternativamente, esta transformación se puede llevar a cabo en dos etapas, formando primero la sal de la sulfonamida de fórmula II por tratamiento con un equivalente de una base tal como el NaOH o el KOH, en el seno de un disolvente adecuado como un disolvente hidroxílico polar, por ejemplo el etanol o el isopropanol, y haciendo reaccionar en una segunda etapa la sal obtenida con un fosfato de fórmula III, en el seno de un disolvente inerte polar tal como el tetrahidrofurano, el dimetoxietano o el acetonitrilo cuando X representa Cl, o en el seno de un disolvente halogenado tal como el tetracloruro de carbono o el cloroformo cuando X representa hidrógeno. El proceso se lleva a cabo entre 0 °C y la temperatura de reflujo.

25

30

Los fosfatos de fórmula III son comerciales, tal como el clorofosfato de dimetilo, el clorofosfato de dietilo, el clorofosfato de difenilo, el fosfato de difenilo, el 2-óxido de 2-cloro[1,3,2]dioxafosfolano y el 2-óxido de 2-clorobenzo[1,3,2]dioxafosfol, o bien se pueden obtener mediante métodos ampliamente descritos en la literatura para este tipo de compuestos, por ejemplo mediante reacción de $POCl_3$ o PCl_3 con el alcohol o alcoholes deseados (cuando los dos grupos R^1 sean distintos, en cuyo caso la reacción se realiza añadiendo los dos alcoholes en etapas sucesivas) en presencia de una base como trietilamina o N-metilmorfolina en un disolvente aprótico como por ejemplo un disolvente halogenado, benceno o tolueno.

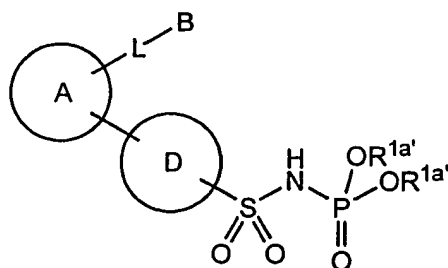
Los compuestos de fórmula I donde cada R^1 representa hidrógeno (es decir, compuestos de fórmula Ib)



Ib

- 5 donde A, L, B y D tienen el significado anteriormente descrito, se pueden obtener en general a partir de un fosfodiéster de fórmula Ia mediante eliminación del grupo R^{1a} .

Cuando R^{1a} representa cualquier significado anteriormente descrito para R^1 excepto hidrógeno y bencilo (es decir $R^{1a'}$), los compuestos de fórmula Ib se obtienen por hidrólisis, a partir de un compuesto de fórmula Ia'

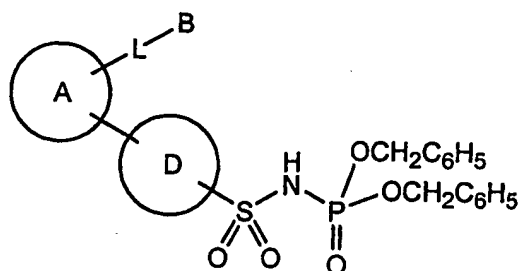


Ia'

- 15 donde A, L, B, D y $R^{1a'}$ tienen el significado anteriormente descrito. En general la transformación se realiza tratando el fosfodiéster primero con un reactivo adecuado para la hidrólisis de fosfodiésteres tal como el bromotrimetilsilano o iodotrimetilsilano en el seno de un disolvente inerte como el diclorometano o acetonitrilo y después con una mezcla acetona/agua. Esta reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura de reflujo, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 0 °C y temperatura ambiente.

20 En el caso de fosfodiésteres bencílicos, esto es, cuando R^{1a} representa bencilo, los compuestos de fórmula Ib se pueden obtener por hidrogenación de

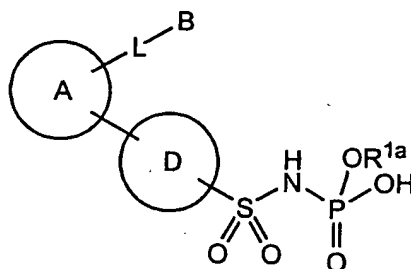
un fosfodiéster bencílico de fórmula Ia'',



Ia''

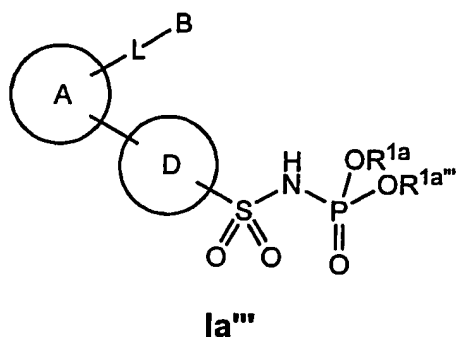
5 donde A, L, B y D tienen el significado anteriormente descrito. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador como Pd/C, en el seno de un disolvente adecuado como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol, y a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura de reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente .

10 Asimismo, también se pueden obtener compuestos de fórmula I donde uno de los sustituyentes R¹ representa hidrógeno y el otro es distinto de hidrógeno (es decir, compuestos de fórmula Ic)



Ic

15 donde A, L, B, D y R^{1a} tienen el significado anteriormente descrito, por monodesalquilación de un fosfodiéster de fórmula Ia donde al menos uno de los dos grupos R^{1a} representa un grupo de tipo alquílico (es decir, un compuesto de fórmula Ia''')



donde A, L, B, D y R^{1a} tienen el significado anteriormente descrito y $R^{1a''}$ representa C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo o fenil C_{1-3} alquilo donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi. Esta reacción se lleva a cabo tratando dicho fosfodiéster **Ia'''** con un reactivo adecuado para la monodesalquilación de fosfodiésteres, por ejemplo una sal de iodo tal como el yoduro de sodio o el yoduro de potasio, en el seno de un disolvente adecuado tal como la acetona y a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo. Dado que el producto resultante de la reacción se halla en forma de sal sódica o potásica dependiendo del reactivo utilizado, el compuesto de fórmula **Ic** se puede obtener entonces por tratamiento de la sal obtenida con un ácido, por ejemplo un ácido inorgánico como por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, o bien con un ácido orgánico como por ejemplo el ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido acético ó ácido maleico, entre otros.

Asimismo, también se pueden obtener los compuestos de fórmula **I** a partir de otro compuesto de fórmula **I**. Por ejemplo, se puede convertir un compuesto de fórmula **Ib** en un compuesto de fórmula **Ia** por esterificación, o bien un compuesto de fórmula **Ia** se puede interconvertir en otro compuesto de fórmula **Ia** por introducción de un sustituyente R^2 sobre el correspondiente compuesto **Ia** donde el anillo A está no sustituido, o por transformación de un sustituyente R^2 o R^4 en otro grupo R^2 o R^4 , respectivamente, en una o varias etapas, utilizando reacciones habituales en química heterocíclica ampliamente descritas en la literatura.

Las sulfonamidas de partida de fórmula II se pueden obtener según métodos ampliamente descritos en la literatura como por ejemplo los que se hallan descritos en las siguientes referencias: WO 00/23426 para la obtención, entre otros, de compuestos donde A es imidazol, WO 95/15316 para la obtención de compuestos donde A es pirazol, WO 96/25405 para la obtención de compuestos donde A es isoxazol, WO 97/34882 para la obtención de compuestos donde A es 3H-2-oxazolona, EP 745596 para la obtención de compuestos donde A es oxazol, WO 95/11883 para la obtención de compuestos donde A es ciclopenteno, WO 96/03392 para la obtención de compuestos donde A es tiazol, WO 00/18753 y WO 01/68633 para la obtención de compuestos donde A es 4H-4-piranona, WO 98/03484 para la obtención de compuestos donde A es piridina, WO 95/00501 y WO 97/14691 para la obtención, entre otros, de compuestos donde A es 5H-2-furanona o tiofeno, WO 99/62884 para la obtención de compuestos donde A es 4,5-dihidropirazol, y WO 99/64415 y WO 01/83475 para la obtención de compuestos donde R⁴ es un anillo.

En determinados casos, como por ejemplo en el caso de los compuestos de fórmula Ic, los compuestos de fórmula I pueden obtenerse directamente en forma de sal. Alternativamente, las sales de los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante métodos convencionales por tratamiento de un compuesto de fórmula I con una cantidad suficiente de una base como por ejemplo el hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico o carbonato cálcico. En el caso de compuestos de fórmula I que contengan algún nitrógeno básico, también se pueden obtener sales de los mismos por tratamiento con un ácido como por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido oxálico o ácido metansulfónico. Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden transformar a su vez en otras sales de compuestos de fórmula I por intercambio de iones mediante una resina de intercambio iónico.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención actúan inhibiendo la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por ello, son útiles para el tratamiento o prevención de la inflamación, dolor y/o fiebre asociados a un amplio espectro de enfermedades o patologías. Así, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o prevención de, entre otras, el dolor derivado de intervenciones quirúrgicas y extracciones dentales; dolores lumbares y cervicales; dolor de cabeza; dolor de muelas; dolor asociado a cáncer;

neuralgia; artritis, incluyendo artritis reumatoidea y artritis juvenil; enfermedades degenerativas de las articulaciones, incluyendo osteoartritis; gota y espondilitis anquilosante; tendinitis; dolor y/o inflamación asociado a traumatismos tales como esguinces, torceduras y otras lesiones similares, como las producidas durante la práctica deportiva; sinovitis; miositis; dismenorrea; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades inflamatorias oculares, incluyendo conjuntivitis y endoftalmitis; transplantes de córnea; enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo psoriasis, quemaduras, eczema y dermatitis; procesos de inflamación sistémica, incluyendo sepsis y pancreatitis; bursitis; lupus eritematoso; resfriado común; fiebre reumática; y síntomas asociados a la gripe u otras infecciones víricas.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles también en el tratamiento de otras patologías mediadas por la COX-2. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden inhibir la proliferación celular y pueden ser útiles por tanto en el tratamiento o prevención de la poliposis adenomatosa familiar y del cáncer, especialmente de los cánceres que produzcan prostaglandinas o que expresen ciclooxigenasa. Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento por ejemplo del cáncer de hígado, vejiga, páncreas, ovario, próstata, cuello del útero, pulmón, mama y de la piel, y muy especialmente de cánceres gastrointestinales como el cáncer de colon.

Los compuestos de la presente invención también pueden inhibir la contracción de la musculatura lisa inducida por prostanoides y así podrían ser útiles para la prevención del parto prematuro, y para la prevención o tratamiento de asma y bronquitis. Otras aplicaciones de los compuestos de fórmula I incluyen el tratamiento o prevención de infartos cerebrales, epilepsia, diabetes de tipo I y de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y la demencia.

Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para tratar la inflamación en enfermedades como enfermedades vasculares, migraña, periarteritis nudosa, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodermia, miastenia gravis, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behçet, polimiositis, hipersensibilidad y gingivitis.

De acuerdo con la actividad de los productos aquí descritos, la presente invención se refiere también a composiciones que contienen un compuesto de la

presente invención, junto con uno o más excipientes u otros agentes auxiliares en caso necesario. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma de cualquier formulación farmacéutica, la naturaleza de la cual, como es bien sabido, dependerá de la naturaleza del principio activo y de su vía de administración. Los compuestos de la presente invención son útiles para ser administrados por cualquier vía de administración, por ejemplo por vía oral, tópica, ocular o parenteral. Sin embargo, dada su buena solubilidad, los compuestos de la invención son especialmente útiles para ser administrados por vía parenteral.

Preparaciones inyectables de los compuestos de la presente invención para su administración parenteral comprenden soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, en un solvente acuoso o no acuoso como propilenglicol, polietilenglicol o aceites vegetales. Estas composiciones pueden también contener coadyuvantes, como humectantes, conservantes, emulsionantes y dispersantes. Podrían ser esterilizadas por cualquiera de los métodos conocidos o preparadas como composiciones sólidas estériles que serán disueltas en agua o cualquier otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. También es posible partir de materias primas estériles y mantenerlas en estas condiciones durante todo el proceso de fabricación.

Las composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, granulados y cápsulas. En cualquier caso el método de fabricación está basado en una mezcla simple, granulación seca o granulación húmeda del principio activo con excipientes. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, manitol o hidrogenofosfato cálcico; agentes aglutinantes como por ejemplo almidón, gelatina o polivinilpirrolidona; disgregantes como carboximetilalmidón sódico o croscarmelosa sódica; y agentes lubricantes como por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser además recubiertos con excipientes adecuados y mediante técnicas conocidas con el objeto de retrasar su disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así conseguir una acción sostenida durante un mayor período de tiempo, o simplemente para mejorar sus propiedades organolépticas o su estabilidad. El principio activo puede también ser incorporado por recubrimiento sobre *pellets* inertes mediante el uso de polímeros filmógenos naturales o sintéticos. También

es posible la realización de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o con medio oleoso, por ejemplo aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Se pueden obtener polvos y granulados para la preparación de suspensiones orales mediante la adición de agua, mezclando el principio activo con agentes dispersantes o humectantes; suspensantes y conservantes. También pueden añadirse otros excipientes, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

10 Como formas líquidas para la administración oral se pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados, tales como agua destilada, etanol, sorbitol, glicerol, polietilenglicoles y propilenglicol. Dichas composiciones pueden también contener coadyuvantes como agentes humectantes, suspensantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes y reguladores de pH.

15 El compuesto puede también ser formulado para su aplicación tópica para el tratamiento de patologías en zonas o órganos accesibles por esta vía, como ojos, piel y tracto intestinal. Formulaciones incluyen cremas, lociones, geles, polvos, soluciones y parches en las que el compuesto se encuentra dispersado o disuelto en excipientes adecuados.

20 La actividad de los compuestos de la presente invención se puede determinar utilizando los siguientes tests:

Test 1.- Edema plantar en rata inducido con carragenina

25 Se utilizan ratas Sprague Dawley macho, de peso comprendido entre 150 y 175 g. Los animales se mantienen en ayunas durante las 18 horas anteriores al experimento, con agua *ad libitum*, y se distribuyen al azar en los diferentes grupos de tratamiento. La duración del protocolo experimental es de 4 horas. La inflamación se induce mediante inyección de 0,1 mL de una suspensión de λ -carragenina al 1% (Sigma) en la pata derecha trasera de los animales, y la
30 respuesta inflamatoria (incremento del volumen en la pata) se mide con un pletismómetro (UGO BASILE). Los volúmenes de las patas se miden justo antes de la administración de los compuestos a ensayar y 1, 2, 3 y 4 horas después de la inyección de la carragenina. Los compuestos se administran a través de la vena caudal, disueltos en DMSO y suero fisiológico (1 mL/Kg), 10 minutos antes

de la inyección de carragenina. Al mismo tiempo, se administran por vía oral 5 mL de agua con el fin de facilitar la hidratación y posterior reacción inflamatoria. Los porcentajes de inhibición de los distintos tratamientos ensayados se calculan comparando el área bajo la curva obtenida para los animales tratados, frente a la obtenida para el grupo control. Dichas áreas se obtienen por integración, tras la representación gráfica de los volúmenes de las patas frente al tiempo.

Los resultados obtenidos con compuestos representativos de la presente invención se muestran en la siguiente tabla, donde se recoge el % de inhibición de la inflamación a una dosis de 3 mg/kg i.v. de compuesto ensayado.

Nº Ejemplo	% inhibición (3 mg/kg)
1	20.7
4	23.3
6	34.8

Los compuestos de la invención se pueden evaluar también en este modelo administrados por vía oral.

15 **Test 2.- Modelo "air pouch" de inflamación en rata**

Se trata de un modelo que permite evaluar la inhibición de COX-2 *in vivo*. Se utilizan ratas Lewis macho, de peso comprendido entre 175 y 200 g, que se distribuyen al azar en los diferentes grupos de tratamiento. A cada grupo se le produce una "bolsa de aire" ("air pouch") por la inyección subcutánea é interescapular de 20 mL de aire estéril. Para mantener la bolsa de aire, cada dos días se les administra 10 mL de aire adicional. Transcurridos 7 días de la inyección inicial de aire, a cada grupo se le administra en la bolsa de aire 2 mL de una solución de λ -carragenina al 1 % (Sigma) para producir la reacción inflamatoria. El compuesto a ensayar se administra por vía oral 30 min antes de la administración de carragenina. Los animales se sacrifican 6 horas más tarde y se procede a valorar el volumen de exudado. El exudado se centrifuga a 1200 x g a 4 °C durante 5 min, y se determina la concentración de PGE₂ en el sobrenadante mediante una técnica de enzima-inmunoensayo específico.

Los compuestos de la invención se pueden evaluar también en este modelo administrados por vía intravenosa.

Test 3.- Test de hiperalgesia inducida por carragenina en rata

Se utilizan ratas Sprague Dawley macho, que se distribuyen al azar en los diferentes grupos de tratamiento. El edema se induce mediante inyección de una suspensión de carragenina (0.75 mg por pata en 0.05 mL de suero fisiológico) en la superficie plantar de la pata derecha trasera de los animales. 1h 45 min más tarde se administran los compuestos a ensayar por vía intravenosa. Transcurridas 2 h de la inyección de la carragenina se induce a distintos tiempos el estímulo hiperalgésico en las dos patas traseras mediante una fuente de calor. A cada tiempo se determina en segundos el tiempo de latencia hasta la retirada de la pata de la fuente de calor, para el grupo control y los grupos tratados. Se determinan los porcentajes de inhibición de la disminución del tiempo de latencia y se comparan con las medidas obtenidas para las patas no inflamadas.

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, el ámbito de la presente invención. Las siguientes abreviaturas se han utilizado en los ejemplos:

ACN: acetonitrilo

AcOEt: acetato de etilo

AcOH: ácido acético

EtOH: etanol

MeOH: metanol

PrOH: isopropanol

THF: tetrahidrofurano

EJEMPLO 1

N-[4-[4-Cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo

Sobre una solución de 4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida (2 g, 5.2 mmol) (obtenida según se describe en WO 00/23426) en NaOH 1 N (7.2 mL) (pH 13.4) bajo atmósfera de argón, se adiciona gota a gota durante 5 h, una solución de clorofosfato de dietilo (5.2 mL, 36.4 mmol) en THF (28 mL). Para mantener soluble la mezcla de reacción durante toda la adición, se añaden unas gotas de NaOH 2 N cada vez que se enturbia la

mezcla de reacción. Una vez terminada la adición (pH 8), la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se trata con AcOEt y se separan las fases. La fase orgánica se extrae con una solución de NaOH de pH 7-8, se separan las fases y la fase acuosa extraída, junto con la anterior, se lleva a pH 4 y se extrae con AcOEt. La fase orgánica extraída se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad, obteniéndose 2 g del compuesto titular del ejemplo (rto: 74%).

872/09 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ δ TMS): 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 6 H), 2.0 (b. ancha, H₂O + NH), 3.90 (s, 3 H), 4.12 (m, 4 H), 6.93 (m, 3 H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

872/09 Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₂ClN₃O₆PS: C 46.38%; H 4.28%; N 8.11%. Encontrado: C 46.54%; H 4.37%; N 7.82%.

EJEMPLO 2

Sal sódica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo

Sobre una suspensión de N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo (1 g, 1.9 mmol) (obtenido en el ejemplo 1) en EtOH (35 mL) se añade NaOH en polvo (76 mg, 1.9 mmol) en EtOH (4 mL) y la mezcla resultante se agita bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra a sequedad y el sólido resultante se recrystaliza en PrOH (20 mL), obteniéndose el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (0.88 g; rto: 86%).

Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₁ClFN₃NaO₆PS.0.5H₂O: C 43.76%; H 4.01%; N 7.65%. Encontrado: C 43.72%; H 3.63%; N 7.58%.

EJEMPLO 3

Sal potásica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, pero utilizando KOH en lugar de NaOH, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 48%).

Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₁ClFKN₃O₆PS.0.5H₂O: C 42.51%; H 4.04%; N 7.43%. Encontrado: C 42.40%; H 3.65%; N 7.35%.

EJEMPLO 4

Sal sódica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de etilo

Sobre una suspensión de N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo (1 g, 1.9 mmol) (obtenido en el ejemplo 1) en acetona (14 mL), bajo atmósfera de argón, se adiciona NaI (284 mg, 1.9 mmol) y la mezcla resultante se agita a reflujo durante una noche. Se concentra a sequedad y el crudo obtenido se purifica por cromatografía sobre sílica gel utilizando mezclas AcOEt/MeOH/AcOH de polaridad creciente como eluyente. El producto aislado se recrystaliza a continuación en PrⁱOH obteniéndose 554 mg del compuesto titular del ejemplo (rto: 57%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δ TMS): 1.20 (m, 3 H), 3.74 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.30 (s, H₂O + NH), 6.95 (m, 3 H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 2 H).

Análisis elemental calculado para C₁₈H₁₇ClFN₃NaO₆PS.0.5H₂O: C 41.50%; H 3.46%; N 8.06%. Encontrado: C 41.31%; H 3.71%; N 7.27%.

EJEMPLO 5

Sal potásica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de etilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4, pero utilizando ioduro de potasio en lugar de ioduro de sodio, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento del 29%.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δ TMS): 1.11 (m, 3 H), 3.71 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.15 (s, H₂O + NH), 6.90 (m, 3 H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2 H).

Análisis elemental calculado para C₁₈H₁₇ClFKN₃O₆PS.1H₂O: C 39.60%; H 3.48%; N 7.69%. Encontrado: C 39.40%; H 3.27%; N 7.56%.

EJEMPLO 6

Ácido N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamídico

30 Método A

Sobre una suspensión de N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo (1 g, 1.92 mmol) (obtenido en el ejemplo 1) en CH₂Cl₂ (22 mL), enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se adiciona gota a

gota iodotrimetilsilano (1.3 mL, 9.6 mmol) y la mezcla resultante se agita a 0 °C durante 1 h. A continuación se concentra a sequedad y el residuo obtenido se trata con una mezcla de acetona (22 mL) y H₂O (0.76 mL). La mezcla resultante se agita primero a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante una noche. Precipita un sólido que se separa por filtración, se lava con acetona y se seca. Se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento del 80% (0.7 g).

Método B

Sobre una suspensión de N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo (0.12 g, 0.23 mmol) (obtenido en el ejemplo 1) en ACN (1 mL), se adiciona gota a gota y bajo atmósfera de argón, bromotrimetilsilano (0.3 mL, 2.3 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra a sequedad y el residuo obtenido se seca en la estufa y a continuación se agita en H₂O (0.167 mL) durante 1 h. Se adiciona EtOH (1.67 mL) y la mezcla se agita durante media hora más. Se deja en la nevera durante una noche y precipita un sólido que se separa por filtración y se seca. Se obtienen 65 mg del compuesto titular del ejemplo (rto: 61%).

874/66: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δ TMS): 3.91 (s, 3 H), 4.46 (s, H₂O + 3 H), 6.95 (m, 3 H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

Análisis elemental calculado para C₁₆H₁₄ClFN₃O₆PS: C 41.61%; H 3.06%; N 9.10%. Encontrado: C 41.22%; H 2.75%; N 9.20%.

EJEMPLO 7

N-[4-[4-Cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de trisodio

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, pero utilizando ácido N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamídico (obtenido en el ejemplo 6) en lugar de N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo y 3 equivalentes de NaOH en lugar de 1, y recrystalizando el crudo obtenido en PrOH, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco.

Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{11}ClFN_3Na_3O_6PS \cdot 2H_2O$: C 34.10%; H 2.65%; N 7.45%. Encontrado: C 33.91%; H 2.25%; N 6.90%.

EJEMPLO 8

N-[4-[4-Cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de tripotasio

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 7, pero utilizando 3 equivalentes de KOH en lugar de 3 equivalentes de NaOH, y recristalizando el crudo obtenido en EtOH, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco.

10 Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{11}ClFK_3N_3O_6PS \cdot H_2O$: C 32.32%; H 2.19%; N 7.07%. Encontrado: C 32.06%; H 2.09%; N 6.62%.

EJEMPLO 9

N-[4-[4-Cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dipotasio

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 8, pero utilizando 2 equivalentes de KOH en lugar de 3, y recristalizando el crudo obtenido en EtOH, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco.

20 Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{12}ClFK_2N_3O_6PS \cdot H_2O$: C 34.56%; H 2.52%; N 7.55%; S 5.76%. Encontrado: C 34.22%; H 2.31%; N 7.35%; S 5.52%.

EJEMPLO 10

N-[4-[4-Cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de calcio

25 Una suspensión de ácido N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamídico (0.3 g, 0.65 mmol) (obtenido en el ejemplo 6) y $CaCO_3$ (66 mg, 0.66 mmol) en H_2O (38 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se forma un sólido blanco que se separa por filtración, se lava con H_2O y se seca, obteniéndose el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento del 71%.

30 Análisis elemental calculado para $C_{16}H_{12}CaClFN_3O_6PS \cdot 2.5H_2O$: C 35.13%; H 3.11%; N 7.68%. Encontrado: C 34.82%; H 3.43%; N 7.17%.

EJEMPLO 11

Di-[N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato] de tricalcio

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 7, pero utilizando 1.5 equivalentes de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ en lugar de 3 equivalentes de NaOH , y recrystalizando el crudo obtenido en EtOH , se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 85%).

- 5 **Análisis elemental calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{Ca}_3\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_{12}\text{P}_2\text{S}_2$: C 32.35%; H 2.21%; N 7.07%. Encontrado: C 32.27%; H 2.40%; N 6.85%.**

EJEMPLO 12

N-[4-[4-Cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo

- 10 **a) Sal sódica de la 4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida**

Sobre una suspensión de 4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida (1 g, 2.89 mmol) (obtenida según se describe en WO 00/23426) en EtOH (55 mL), se añade, bajo atmósfera de argón, NaOH en polvo
15 (115 mg, 2.89 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentra a sequedad y se obtiene un crudo que se utiliza directamente en la siguiente reacción.

b) Compuesto titular

Sobre una suspensión de la sal sódica de la 4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida (2.89 mmol) (obtenida en el apartado anterior) en THF (12 mL), se adiciona bajo atmósfera de argón clorofosfato de dietilo (0.42 mL, 2.89 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 días. Se concentra a sequedad y el residuo resultante se reparte entre H_2O y AcOEt , se filtra la suspensión y se separan las fases. La fase
25 orgánica se seca y se concentra para dar un sólido que se purifica por cromatografía sobre sílica gel utilizando mezclas hexano/ AcOEt y AcOEt/MeOH de polaridad creciente como eluyente. El producto obtenido se recrystaliza a continuación en ACN para dar el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido amarillento (rto: 15%).

- 30 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 δ TMS): 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H), 1.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 2.0 (b. ancha, NH), 4.08 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 4.17 (m, 4 H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H).

Análisis elemental calculado para $C_{21}H_{25}ClN_3O_6PS \cdot 0.25H_2O$: C 48.65%; H 5.01%; N 8.10%. Encontrado: C 48.59%; H 4.89%; N 8.08%.

EJEMPLO 13

Ácido N-[4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamídico

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito como método A del ejemplo 6, pero partiendo de N-[4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo (obtenido en el ejemplo 12) en lugar de N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento del 63%.

10 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3 + CD_3OD \delta$ TMS): 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 4.00 (q, J = 7.0, 2 H), 4.30 (s, $H_2O + 3$ H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2 H).

Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{17}ClN_3O_6PS \cdot 0.25H_2O$: C 44.16%; H 3.79%; N 9.08%. Encontrado: C 44.17%; H 3.65%; N 9.10%.

15 EJEMPLO 14

N-[4-[4-Cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de difenilo

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en los apartados a y b del ejemplo 12, pero utilizando 4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida (obtenida según se describe en WO 00/23426) en lugar de 4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida y clorofosfato de difenilo en lugar de clorofosfato de dietilo, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento del 10%.

25 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3 \delta$ TMS): 2.0 (b. ancha, NH), 3.94 (s, 3 H), de 6.88 a 7.11 (m, 16 H), 7.93 (d, J = 7.4 Hz, 2 H).

Análisis elemental calculado para $C_{28}H_{22}ClFN_3O_6PS \cdot H_2O$: C 51.15%; H 3.83%; N 6.65%. Encontrado: C 51.15%; H 3.46%; N 5.92%.

EJEMPLO 15

Sal sódica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de difenilo

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, pero partiendo de N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de difenilo (obtenido en el ejemplo 14) en lugar de N-

[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo y sin recristalizar el crudo obtenido, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en un rendimiento cuantitativo.

5 Análisis elemental calculado para $C_{28}H_{21}ClFN_3NaO_6PS \cdot 3.5H_2O$: C 47.98%; H 4.05%; N 5.89%. Encontrado: C 47.98%; H 3.38%; N 5.49%.

EJEMPLO 16

N-[4-[4-Cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dimetilo

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero utilizando clorofosfato de dimetilo en lugar de clorofosfato de dietilo y recristalizando el crudo obtenido en Pr^iOH , se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 2.0 (b. ancha, $H_2O + NH$), 3.78 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 6.95 (m, 3 H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 8.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H).

15 Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{18}ClFN_3O_6PS \cdot 0.5H_2O$: C 43.33%; H 3.81%; N 8.42%. Encontrado: C 43.62%; H 3.66%; N 8.13%.

EJEMPLO 17

Sal sódica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dimetilo

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2, pero partiendo de N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dimetilo (obtenido en el ejemplo 16) en lugar de N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 45%).

25 Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{17}ClFN_3NaO_6PS \cdot 1H_2O$: C 40.79%; H 3.59%; N 7.93%. Encontrado: C 40.96%; H 3.72%; N 7.57%.

EJEMPLO 18

30 Sal potásica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dimetilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 17, pero utilizando KOH en lugar de NaOH, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 79%).

5 Análisis elemental calculado para $C_{18}H_{17}ClFKN_3O_6PS$: C 40.95%; H 3.25%; N 7.96%. Encontrado: C 41.24%; H 3.15%; N 7.95%.

EJEMPLO 19

Sal sódica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de metilo

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4 pero partiendo de N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dimetilo en lugar de N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido blanco (rto: 79 %).

15 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD δ TMS): 3.33 (m, 3 H), 4.36 (s, H_2O + NH), 3.85 (s, 3 H), 6.95 (m, 3 H), 7.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 8.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H).

Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{15}ClFN_3NaO_6PS.0.4PrOH$: C 41.88%; H 3.50%; N 8.05%. Encontrado: C 41.88%; H 3.64%; N 7.83%.

EJEMPLO 20

20 N-[4-[5-(*p*-Tolil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo

25 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en los apartados a y b del ejemplo 12, pero partiendo de 4-[5-(*p*-tolil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]bencenosulfonamida (obtenida según se describe en WO 95/15316) en lugar de 4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida, y lavando el producto así obtenido con éter dietílico en lugar de recristalizarlo en ACN, se obtiene el compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido amarillento.

30 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 6 H), 2, 0 (b. ancha, NH), 2.34 (s, 3 H), 3.95 (m, 4 H), 6.70 (s, 1 H), 7.10 (cuarteto AB, $\Delta\nu = 0.043$, $J = 8.2$ Hz, 4 H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H).

EJEMPLO 21

Ácido N-[4-[5-(*p*-tolil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamídico

6 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el método A del ejemplo
 6 pero partiendo de N-[4-[5-(p-tolil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-
 il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo en lugar de N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-
 metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo se obtiene el
 5 compuesto titular del ejemplo.

EJEMPLO 22

N-[4-(3-Fenil-5-metilisoxazol-4-il)fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo

10 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en los apartados a y b del
 ejemplo 12, pero partiendo de 4-(3-fenil-5-metilisoxazol-4-il)bencenosulfonamida
 (obtenida según se describe en WO 96/25405) en lugar de 4-[4-cloro-5-(4-
 etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida, y recristalizando el producto así
 obtenido en una mezcla AcOEt/hexano en lugar de en ACN, se obtiene el
 compuesto titular del ejemplo en forma de un sólido amarillento.

15 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 δ TMS): 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 6 H), 2, 0 (b. ancha, NH),
 2.53 (s, 3 H), 4.17 (m, 4 H), 7.39 (m, 7 H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{PS} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$: C 50.31%; H 5.45%; N 5.86%.
 Encontrado: C 50.63%; H 5.39%; N 5.65%.

EJEMPLO 23

Ácido N-[4-(3-fenil-5-metilisoxazol-4-il)fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el método A del ejemplo
 6, pero partiendo de N-[4-(3-fenil-5-metilisoxazol-4-il)fenilsulfonil]fosforamidato de
 dietilo en lugar de N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-
 il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo, se obtiene el compuesto titular del ejemplo.

EJEMPLO 24

25 N-[4-[4-Ciclohexil-2-metiloxazol-5-il]-2-fluorofenilsulfonil]fosforamidato de
 dietilo

Siguiendo un procedimiento similar al descrito en los apartados a y b del
 ejemplo 12, pero partiendo de 4-[4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il]-2-
 fluorobencenosulfonamida (obtenida según se describe en EP 745596 en lugar
 30 de 4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]bencenosulfonamida, se obtiene el
 compuesto titular del ejemplo.

EJEMPLO 25

Ácido N-[4-[4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il]-2-fluorofenilsulfonil]fosforamídico

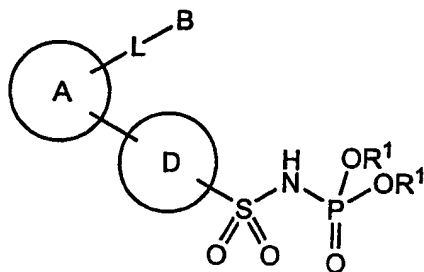
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el método A del ejemplo 6, pero partiendo de N-[4-[4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il]-2-fluorofenilsulfonil]fosforamidato de dietilo en lugar de N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo, se obtiene el

5 compuesto titular del ejemplo.



REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula general I:



5 donde:

cada R^1 representa independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, fenilo, heteroarilo o fenil C_{1-3} alquilo, donde todos los anillos de fenilo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más grupos halógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi, o bien los dos sustituyentes R^1 pueden estar unidos completando un anillo de 5 o 6 miembros saturado o parcialmente insaturado, que puede estar opcionalmente fusionado a un anillo de benceno;

A representa un anillo de 5 o 6 miembros insaturado o parcialmente insaturado que puede contener opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde los dos sustituyentes L y D están situados sobre átomos adyacentes del anillo A, y donde A puede estar además opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R^2 ;

L representa un enlace sencillo, -O-, -S- ó -NR³-;

B representa C_{1-6} alquilo o bien un anillo seleccionado de entre fenilo, heteroarilo y C_{3-7} cicloalquilo, donde dichos anillos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes R^4 ;

D representa fenilo o piridina opcionalmente sustituidos por uno o más halógenos;

los grupos A y -SO₂NHP(O)(OR¹)₂ se hallan situados sobre el anillo D en disposición *para* el uno respecto al otro;

cada R^2 representa independientemente halógeno, ciano, nitro, carboxi, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenoilo, C_{2-4} alquinilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxilo, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} dialquilamino, formilo, C_{1-4} alquilcarbonilo, C_{1-4} alcóxicarbonilo, C_{1-4}

haloalcoxicarbonilo, C_{1-4} alcoxi C_{1-3} alquilo, C_{1-4} alquilcarbonilo C_{1-3} alquilo, C_{3-7} cicloalquil C_{1-4} alcoxi C_{1-3} alquilo o C_{3-7} cicloalcoxi C_{1-3} alquilo, o bien 2 sustituyentes R^2 sobre el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo oxo;
 R^3 representa hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

- 5 cada R^4 representa independientemente halógeno, ciano, nitro, carboxi, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxí, C_{1-4} hidroxialquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-4} alquiltio, amino, C_{1-4} alquilamino, C_{1-4} dialquilamino, formilo, C_{1-4} alquilcarbonilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo o C_{1-4} haloalcoxicarbonilo, o bien 2 sustituyentes R^4 sobre el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo oxo, y adicionalmente
- 10 uno de los sustituyentes R^4 puede representar un anillo de 5 o 6 miembros, saturado, insaturado o parcialmente insaturado que puede contener opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S y que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes R^5 ;
- 15 cada R^5 representa independientemente halógeno, hidroxí, nitro, ciano, amino, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} alcoxi o C_{1-4} alquilcarbonilo, o bien 2 sustituyentes R^5 sobre el mismo átomo de carbono pueden formar juntos un grupo oxo;

heteroarilo en las definiciones anteriores representa piridina, pirazina, pirimidina o piridazina;

- 20 y sus sales y solvatos.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1 en donde A representa imidazol, pirazol, isoxazol, oxazol, tiazol, 2,5-dihidrofurano, tiofeno, piridina, 4H-pirano, ciclopenteno, 2,3-dihidrooxazol o 4,5-dihidropirazol.

- 3.- Un compuesto según la reivindicación 2 en donde A representa imidazol, 25 pirazol, isoxazol, oxazol, 2,5-dihidrofurano o 4H-pirano.

4.- Un compuesto según la reivindicación 3 en donde A representa imidazol, pirazol, isoxazol o oxazol.

5.- Un compuesto según la reivindicación 4 en donde A representa imidazol.

- 6.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde cada 30 R^2 representa independientemente halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} haloalquilo o bien dos sustituyentes R^2 sobre el mismo átomo de carbono pueden formar un grupo oxo.

7.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde D representa fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de flúor o bien D es

piridina.

8.- Un compuesto según la reivindicación 7 en donde D representa fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de flúor.

9.- Un compuesto según la reivindicación 8 en donde D representa fenilo.

5 10.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde L representa un enlace sencillo o -O-.

11.- Un compuesto según la reivindicación 10 en donde L representa un enlace sencillo.

10 12.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en donde B representa fenilo, heteroarilo o C₃₋₇ cicloalquilo opcionalmente sustituido por de uno a tres sustituyentes R⁴.

13.- Un compuesto según la reivindicación 12 en donde B representa fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres grupos R⁴ o bien B representa ciclohexilo.

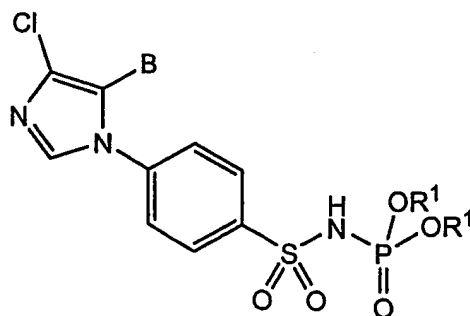
15 14.- Un compuesto según la reivindicación 13 en donde B representa fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres grupos R⁴.

15.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde B representa C₁₋₆ alquilo o bien fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres sustituyentes R⁴.

20 16.- Un compuesto según la reivindicación 15 en donde B representa fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres sustituyentes R⁴ o bien isopropilo.

17.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 en donde cada R⁴ representa independientemente halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₄ haloalquilo.

25 18.- Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula Id:



Id

donde:

B representa fenilo opcionalmente sustituido por de uno a tres grupos R^4 ; y cada R^4 representa independientemente halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi o C_{1-4} haloalquilo.

- 19.- Un compuesto según la reivindicación 18 en donde B representa 3-fluoro-4-metoxifenilo.
- 20.- Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en donde cada R^1 representa independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquilo o fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi.
- 21.- Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:
- N-[4-[4-Cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo; ácido N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamídico;
- N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de trisodio; N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de tripotasio; N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dipotasio; N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de calcio; di-[N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato] de tricalcio;
- N-[4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo; ácido N-[4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamídico; N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de difenilo; N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dimetilo;
- N-[4-[5-(*p*-tolil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo; ácido N-[4-[5-(*p*-tolil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamídico; N-[4-(3-fenil-5-metilisoxazol-4-il)fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo; ácido N-[4-(3-fenil-5-metilisoxazol-4-il)fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo;

y sus sales y solvatos.

22.- Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:

N-[4-[4-Cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo;

5 sal sódica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo;

sal potásica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo;

10 sal sódica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de etilo;

sal potásica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de etilo;

ácido N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamídico;

15 N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de trisodio;

N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de tripotasio;

20 N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dipotasio;

N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de calcio;

di-[N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato] de tricalcio;

25 N-[4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo;

ácido N-[4-[4-cloro-5-(4-etoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamídico;

N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de difenilo;

30 sal sódica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de difenilo;

N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dimetilo;

sal sódica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dimetilo;

sal potásica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dimetilo;

sal sódica del N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de metilo;

5 N-[4-[5-(*p*-tolil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo;

ácido N-[4-[5-(*p*-tolil)-3-(trifluorometil)pirazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamídico;

N-[4-(3-fenil-5-metilisoxazol-4-il)fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo;

ácido N-[4-(3-fenil-5-metilisoxazol-4-il)fenilsulfonil]fosforamidato de dietilo.

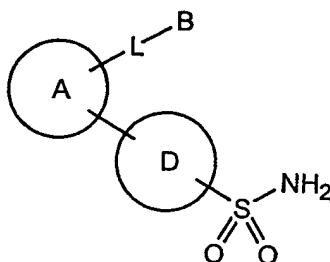
23. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde el compuesto es el ácido

10 N-[4-[4-cloro-5-(3-fluoro-4-metoxifenil)imidazol-1-il]fenilsulfonil]fosforamídico, y sus sales y solvatos.

24.- Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 **caracterizado porque** comprende:

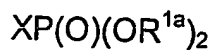
(a) cuando en un compuesto de fórmula I cada R¹ es distinto de hidrógeno, hacer

15 reaccionar una sulfonamida de fórmula II



II

donde A, L, B y D tienen el significado definido en la reivindicación 1, con un diéster de un ácido fosfórico de fórmula III

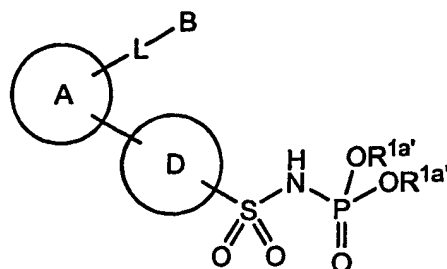


III

20 donde X representa H o Cl y donde cada R^{1a} representa independientemente cualquiera de los significados descritos para R¹ en la reivindicación 1 excepto hidrógeno, en presencia de una base, o alternatively, hacer reaccionar una sulfonamida de fórmula II en la cual el grupo -SO₂NH₂ se halla en forma aniónica

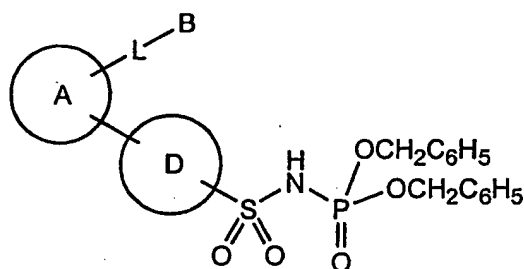
25 con un diéster de un ácido fosfórico de fórmula III;

(b) cuando en un compuesto de fórmula I cada R¹ representa hidrógeno, tratar un compuesto de fórmula Ia'

**Ia'**

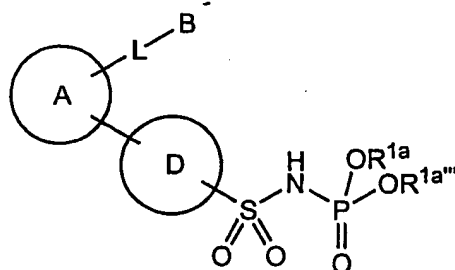
donde A, L, B y D tienen el significado definido en la reivindicación 1 y donde R^{1a'} representa cualquier significado descrito para R¹ en la reivindicación 1 excepto hidrógeno y bencilo, con un reactivo adecuado para la hidrólisis de fosfodiésteres;

5 o alternativamente, hidrogenar un compuesto de fórmula Ia''

**Ia''**

donde A, L, B y D tienen el significado definido en la reivindicación 1;

(c) cuando en un compuesto de fórmula I uno de los sustituyentes R¹ representa hidrógeno y el otro es distinto de hidrógeno, tratar un compuesto de fórmula Ia'''

**Ia'''**

10 donde A, L, B, D y R^{1a'''} tienen el significado anteriormente descrito y donde R^{1a'''} representa C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ haloalquilo o fenilC₁₋₃ alquilo donde el fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi, con un reactivo adecuado para la monodesalquilación de fosfodiésteres;

15 (d) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I; y

(e) si se desea, después de las etapas anteriores, hacer reaccionar un

compuesto de fórmula I con una base o con un ácido para dar la correspondiente sal.

25.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

26.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la ciclooxigenasa.

27.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la ciclooxigenasa-2.

28.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de la inflamación, dolor y/o fiebre.

29.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de una patología seleccionada del grupo formado por el dolor derivado de intervenciones quirúrgicas y extracciones dentales; dolores lumbares y cervicales; dolor de cabeza; dolor de muelas; dolor asociado a cáncer; neuralgia; artritis, incluyendo artritis reumatoidea y artritis juvenil; enfermedades degenerativas de las articulaciones, incluyendo osteoartritis; gota y espondilitis anquilosante; tendinitis; dolor y/o inflamación asociado a traumatismos tales como esguinces, torceduras y otras lesiones similares, como las producidas durante la práctica deportiva; sinovitis; miositis; dismenorrea; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades inflamatorias oculares, incluyendo conjuntivitis y endoftalmitis; transplantes de córnea; enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo psoriasis, quemaduras, eczema y dermatitis; procesos de inflamación sistémica, incluyendo sepsis y pancreatitis; bursitis; lupus eritematoso; resfriado común; fiebre reumática; y síntomas asociados a la gripe u otras infecciones víricas.

30.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para inhibir la contracción de la musculatura lisa inducida por prostanoides.

5 31.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para la prevención del parto prematuro o el tratamiento o prevención del asma y bronquitis.

10 32.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de la poliposis adenomatosa familiar.

15 33.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención del cáncer.

34.- Uso según la reivindicación 33 en donde el cáncer es un cáncer gastrointestinal.

35.- Uso según la reivindicación 34 en donde el cáncer gastrointestinal es cáncer de colon.

20 36.- Uso de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de infartos cerebrales, epilepsia, diabetes de tipo I y de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la demencia.

25

PCT Application
PCT/EP2003/014818

